

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR2006/000073

International filing date: 06 January 2006 (06.01.2006)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2005-0001405
Filing date: 06 January 2005 (06.01.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 04 April 2006 (04.04.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2005-0001405

Application Number

출원 년 월 일 : 2005년 01월 06일

Date of Application JAN 06, 2005

출원인 : 씨제이 주식회사

Applicant(s) CJ Corp.



2006년 03월 07일

특 허 청

COMMISSIONER



◆ This certificate was issued by Korean Intellectual Property Office. Please confirm any forgery or alteration of the contents by an issue number or a barcode of the document below through the KIPOnet- Online Issue of the Certificates' menu of Korean Intellectual Property Office homepage (www.kipo.go.kr). But please notice that the confirmation by the issue number is available only for 90 days.

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0002
【제출일자】	2005.01.06
【발명의 국문명칭】	시부트라민의 무기산염
【발명의 영문명칭】	An inorganic acid salt of sibutramine
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	손민
【대리인코드】	9-1999-000420-6
【포괄위임등록번호】	2002-028278-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	임동권
【성명의 영문표기】	LIM, Dong Kwon
【주민등록번호】	720116-1796012
【우편번호】	449-557
【주소】	경기도 용인시 구성읍 마북리 629번지 삼성레미안1차 109동 1301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	양은영
【성명의 영문표기】	YANG, Eun Young
【주민등록번호】	741206-2047624
【우편번호】	440-722

【주소】 경기도 수원시 장안구 정자2동 두견마을아파트 334동 1207호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 고재경
【성명의 영문표기】 KO, Jae Kyoung
【주민등록번호】 760706-2537017
【우편번호】 404-230
【주소】 인천광역시 서구 가정동 하나아파트 101동 1701호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 최광도
【성명의 영문표기】 CHOI, Kwang Do
【주민등록번호】 641110-1150219
【우편번호】 431-050
【주소】 경기도 안양시 동안구 비산동 삼호A 11-808
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 윤용식
【성명의 영문표기】 YOUN, Yong Sik
【주민등록번호】 650210-1067511
【우편번호】 449-912
【주소】 경기도 용인시 구성읍 마북리 연원마을 벽산A 105-1004
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 서혜란
【성명의 영문표기】 SUH, Hea Ran
【주민등록번호】 600718-2475926

【우편번호】 467-812

【주소】 경기도 이천시 마장면 덕평리

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김창주

【성명의 영문표기】 KIM, Chang Ju

【주민등록번호】 650613-1042212

【우편번호】 443-770

【주소】 경기도 수원시 영통구 망포동 현대아이파크아파트 202동10
2호

【국적】 KR

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.

대리인

손민 (인)

【수수료】

【기본출원료】 0 면 38,000 원

【가산출원료】 25 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 38,000 원

【요약서】**【요약】**

본 발명은 물리화학적 성질이 우수한 시부트라민의 신규 무기산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【색인어】

시부트라민, 무기산염, 시부트라민 황산수소염, 시부트라민 브롬산염, 시부트라민 인산염 일수화물

【명세서】

【발명의 명칭】

시부트라민의 무기산염{An inorganic acid salt of sibutramine}

【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1은 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.
- <2> 도 2는 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 브롬산염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.
- <3> 도 3은 본 발명에 따른 결정성 시부트라민 인산염 일수화물의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <4> 본 발명은 시부트라민의 신규 무기산염, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- <5> 시부트라민 (N-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸-N,N-디메틸아

민)은 우울증, 파킨슨병, 비만증, 비인슐린 의존성 당뇨병, 간질 등의 치료에 유용한 치료제로서, 생체 내 5-히드록시트립타민 및 노르아드레날린 재흡수 억제제이다 (Neuropharmacology, 28, 129-134p). 또한, 시부트라민은 포만감을 증가시켜 음식 섭취를 감소시키고, 열발생을 자극하여 에너지 소비를 증가시키는 이중 작용에 의해 체중을 경감시킨다(Int.J.Obesity, 19, 145p; Brit.J.Pharmacol. 114, 388p). 시부트라민의 우울증 치료 용도는 영국특허 제 2098602호에 기재되어 있으며, 파킨슨병의 치료 용도는 PCT 출원한 제W088/06444호에 기재되어 있고, 뇌기능 질환의 치료 용도는 미국특허 제4939175호에 기재되어 있으며, 비만의 치료에 있어서 시부트라민 염산염의 용도는 유럽특허 제397831호에 기재되어 있고, 손상된 내당력 또는 인슐린 비의존성 당뇨병을 앓고 있는 사람의 내당력을 개선시키기 위한 용도는 PCT출원한 제W095/20949호에 기재되어 있다.

<6> 일반적으로 제제학적으로 우수한 물성의 염을 제조하기 위해서는 (1) 우수한 용해도, (2) 우수한 안정성, (3) 비흡습성 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 물리화학적인 기준을 충족하여야 한다.

<7> 시부트라민은 낮은 융점 때문에 정제하기 어려우므로 약제학적 조성물의 제조를 위해서는 재결정화에 의해 정제될 수 있는 결정성 물질을 사용하는 것이 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 말리에이트, 아세테이트, 사이트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 석시네이트 및 아스파르테이트, 글루타메이트 등의 염형태로 사용될 수 있다고 대한민국 특허공보 특 1990-0000274에 개시되어 있

다.

<8> 그런데, 시부트라민 염산염은 흡습성이 있어서 제제학적으로 취급하기 어려워 염산염을 약물의 제조에 사용하는 것이 바람직하지 못하다. 약물의 제조 시 각각의 용형에 일정 중량의 활성 화합물이 함유되도록 해야 하지만, 주위로부터 물을 흡수하는 활성 성분은 그러한 일관성을 성취하기는 어렵다. 대한민국 특허공보 제 94-8913호는 시부트라민 염산염을 일수화물의 형태로 제조하는 경우에 캡셀제, 정제 및 다른 약학적 용량형의 제조에 적절한 비흡습성 생성물을 수득할 수 있었다고 기재하고 있다. 시부트라민 염산염 일수화물은 시부트라민 염산염을 물로 이루어지거나 물을 함유하는 매질(물과 불혼화성 용매, 물과 혼화성 용매)과 접촉시킴으로써 일수화물을 제조할 수 있다고 기술하고 있다.

<9> 이와 같이 현재 상용화되고 있는 시부트라민 염산염 일수화물은 이를 제조하기 위해 반응에 일정량의 물을 투입하여 제조하거나 시부트라민 염산염 무수물을 제조한 후 물을 함유하는 용매에서 장시간 동안 현탁 교반하여 일수화물을 제조하는 일련의 공정을 거쳐야 하는 번거로움이 있다. 또한, 시부트라민 염산염 일수화물은 pH 1 - 7.4에서의 용해도가 비교적 낮기 때문에, 생체 이용률을 높이기 위해서는 보다 우수한 용해도를 가진 대체염을 발굴할 필요가 요구되고 있다.

<10> 이에, 본 발명자들은 상기한 문제점을 해결할 수 있는 신규한 시부트라민 염을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 시부트라민 무기산염(inorganic acid salts) 중, 수화물의 제조를 위해 일정량의 물을 포함시켜야만 하는 번거로운 제조과정이 필요 없는 무수물 형태의 시부트라민 황산수소염 및 시부트라민 브롬산염이 물에

대한 용해도가 높고, 비흡습성이며 안정성을 지닌다는 것을 발견하였다. 또한, 시부트라민 무기산염 중 수화물 형태의 시부트라민 인산염 일수화물이 비흡습성이고 안정성을 가지면서도 물에 대한 용해도가 시부트라민 염산염 일수화물에 비해 월등히 높다는 것을 발견하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

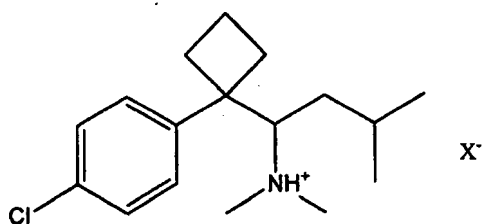
- <11> 본 발명의 목적은 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 또는 인산염 일수화물을 제공하는 것이다.
- <12> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 또는 인산염 일수화물을 제조방법을 제공하는 것이다.
- <13> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 또는 인산염 일수화물을 활성성분으로 포함하는 비만 및 관련 동반질환 병적상태의 치료 및 예방을 위한 약학조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

- <14> 하나의 양태로서, 본 발명은 시부트라민 황산수소염, 시부트라민 브롬산염 및 시부트라민 인산염 일수화물로 이루어진 시부트라민 무기산염 중에서 선택되는 시부트라민 무기산염(sibutramine inorganic acid salt)에 관한 것이다.
- <15> 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 및 인산염 일수화물은 하기 화학식 1로 나

타낼 수 있다.

【화학식 1】



$X = \text{HSO}_4, \text{Br}, \text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

- <17> 본 발명에서 사용하는 용어인 시부트라민은 특별한 언급이 없는 한, 라세미체의 시부트라민을 의미한다.
- <18> 본 발명에 따른 시부트라민 브롬산염 무수물은 시판되고 있는 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 동등 이상의 용해도, 비흡습성, 제제가공성, 화학적 안정성을 보였다. 시부트라민 황산수소염 무수물과 시부트라민 인산염 수화물은 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 동등 이상의 비흡습성, 제제가공성, 화학적 안정성, 유동성을 보이며 특히, 시부트라민 황산수소염 무수물의 경우 중류수 및 pH 1.2, pH 4.0, pH 5.3, pH 6.8, pH 7.4의 완충용액에서 최소 약 10배 이상의 용해도를 나타냈다. 비흡습성 측면에서 상기의 무기산염들을 10%, 75%, 90%의 상대습도에서 7일 이상 방치하여도 전혀 흡습성이나 수분감소가 나타내지 않았으며, 안정성 측면에서도 60℃의 온도에서 1개월 이상 방치해도 불순물의 생성이나, 함량의 변화

를 볼 수 없었고, 광안전성에서 역시 우수한 결과를 나타냈다.

<19> 본 발명의 시부트라민 무기산염에 함유된 황산, 인산, 브롬산은 일반적으로 다수의 의약품에 사용되고 있으며, 장기적으로 사용례와 안전성이 입증된 독성이 적은 산으로써, 시부트라민의 신규염으로 장기간 복용하기에 유용하다.

<20> 본 발명의 시부트라민 무기산염은 결정형 또는 비결정형일 수 있으며, 결정형 형태의 시부트라민 무기산염이 비흡습성, 열역학적인 안정성 등의 물성면에서 더욱 바람직하다.

<21> 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 시부트라민 무기산염의 제조방법에 관한 것이다.

<22> 구체적으로, 본 발명은 불활성 용매중에서 시부트라민과 황산, 브롬산 및 인산 중에서 선택되는 무기산을 반응시키는 단계를 포함하는 시부트라민 무기산염의 제조방법을 포함한다.

<23> 하나의 구체예로서, 사용된 무기염 중 황산을 사용한 반응식을 나타내면 다음 반응식 1과 같다.

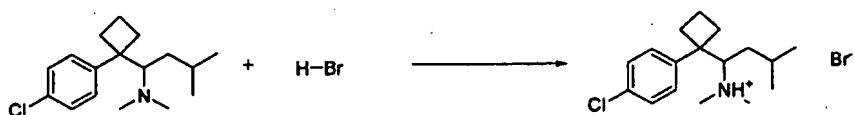
【반응식 1】



<25> 반응물로 사용되는 상기 무기산에서 황산은 문헌상 LD₅₀ (rat, 경구투여)는 2,140mg/kg이며, 클로피도그렐, 세피롬, 암페타민, 살부타몰, 젠타마이신 등의 다수의 의약품에 사용되고 있다. 구체적으로, 이러한 반응식 1의 결과물인 결정형 시부트라민 황산수소염은 X선 회절분석에서 $I/I_0 \geq 200$ 인 경우의 2θ 의 피크값이 6.50, 12.18, 12.38, 12.58, 13.06, 14.00, 16.76, 17.04, 18.06, 19.68, 20.32, 20.63, 21.34, 21.82, 22.28, 22.54, 23.32, 24.50, 25.80, 26.42, 28.24, 28.64, 29.28, 33.34 인 것을 특징으로 한다.

<26> 또 다른 하나의 구체예로서, 사용된 무기염 중 브롬산을 사용한 반응식을 나타내면 다음 반응식 2와 같다.

【반응식 2】

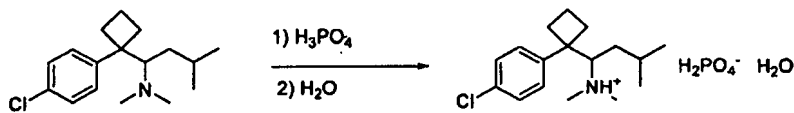


<28> 반응물로 사용되는 상기 브롬산은 문헌상 암모늄 염상태에서 LD₅₀ (mouse, 경구투여)는 2,700mg/kg이며, 시탈로프람, 텍스트로메토르판, 페노테롤, 갈란타민, 스코폴라민 등의 다수의 의약품에 사용되고 있다. 구체적으로, 이러한 반응식 2의 결과물인 결정형 시부트라민 브롬산염은 X선 회절분석에서 $I/I_0 \geq 200$ 인 경우의 2

Θ 의 피크값이 6.96, 11.48, 13.88, 16.64, 17.14, 18.14, 19.68, 20.92, 21.32, 21.86, 22.16, 22.86, 24.30, 26.16, 26.40, 27.42, 28.06, 28.32, 29.52, 31.58, 32.94, 34.54, 37.42, 37.82 인 것을 특징으로 한다.

<29> 또 다른 구체예로서, 사용된 무기염 중 인산을 사용한 반응식을 나타내면 다음 반응식 3과 같다.

【반응식 3】



<31> 반응물로 사용되는 상기 인산은 문헌상에서 LD₅₀(rat, 경구투여)는

1,530mg/kg이며, 클린다마이신, 클로로퀸, 코데인, 디소피라미드, 메트로니다졸, 올린도마이신 등의 다수의 의약품에 사용되고 있다. 구체적으로, 이러한 반응식 3의 결과물인 결정형 시부트라민 인산염은 X선 회절분석에서 $I/I_0 \geq 200$ 인 경우의 2 Θ 의 피크값이 7.66, 10.68, 11.06, 11.50, 14.46, 15.40, 15.74, 17.22, 17.84, 18.08, 18.98, 19.68, 21.18, 21.50, 21.88, 22.84, 23.18, 23.62, 24.42, 24.72, 25.98, 27.52, 28.38, 28.64, 29.28 인 것을 특징으로 한다.

<32> 본 발명의 제조방법에 사용가능한 불활성 용매에는 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메

틸에틸 케톤, 디클로로메탄 등이 있으며, 바람직하게는 아세톤 또는 에틸 아세테이트이다. 이들 불활성 용매는 단독으로 사용하거나 배합하여 사용할 수 있다.

<33> 상기 불활성 용매 중에서 시부트라민 1 당량에 대하여 진한 황산 1 내지 2당량, 바람직하게는 1.02 내지 1.2당량을 불활성 용매에 희석한 후 적가하여 반응시킬 수 있으며, -5 내지 40℃, 바람직하게는 20 내지 30℃의 반응온도에서 0.5 내지 5 시간, 바람직하게는 2 내지 3시간 동안 반응시킬 수 있다.

<34> 상기와 같은 본 발명의 제조방법에 의하여, 시부트라민의 무기산염을 90.0% 이상의 높은 수율과 99.0% 이상의 고순도로 제조할 수 있다.

<35> 또 다른 양태로서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 상기한 시부트라민 무기산염을 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비만증을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<36> 본 발명에 따른 시부트라민 무기산염을 활성성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 있어서, 바람직한 투여형태는 경구 투여이며, 이러한 투여 수단으로는 정제 또는 캡슐을 예로 들 수 있다.

<37> 정제는 활성성분이 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 정제화하여 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제의 실례로는 전분, 당 및 만니톨과 같은 붕해제, 칼슘 포스페이트 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 증량제, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리

비닐 피롤리돈과 같은 결합제, 활석, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트 및 고상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 등을 들 수 있다. 또한 상기의 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 첨가제 없이 또는 첨가제와 함께 활성성분을 함유하는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

<38> 약제학적 조성물의 활성성분으로 화학식 1에서의 결정성 시부트라민 무기산염은 조성물 250중량부에 대하여 1 내지 50 중량부를 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 총중량 250mg의 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 제조 시 활성성분으로서 화학식 1의 결정성 시부트라민 무기산염 10mg(시부트라민 함량기준), 미세 결정 셀룰로오스 115mg, 락토오스 115mg, 이산화 규소 5mg 및 마그네슘 스테아레이트 5mg을 포함하도록 제조할 수 있다. 그러나, 상기 약제학적 조성물의 조성비는 단지 하나의 예시이므로, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

<39> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<40> 실시예

<41> 본 발명의 제조방법으로 시부트라민 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물을 제조한 후, 흡습성, 용해도, 안정성, 광안정성 및 결정성 등의 물성을 시부트라

민 염산염 수화물과 비교하였다. 또한 제형성과 용출성향을 알아보기 위하여 시부트라민 무기산염의 캡셀제를 제조하였다.

<42> 참고예 1: 시부트라민 염산염 일수화물의 제조

<43> 대한민국특허 공고 제 90-00274호에 기재된 방법에 따라 시부트라민 염산염 무수화물을 제조하였다. 그런 다음 대한민국특허 공고 제94-08913호에 기재된 방법에 따라, 상기에서 제조된 시부트라민 염산염 무수화물 10g을 아세톤 110mL 및 물 1.2mL의 비등 혼합물에 용해시킨 다음, 용액을 열시(hot-filtration)하고, 용매 80mL를 증류 제거하여 여액의 용량을 감소시켰다. 농축액을 여과하고 생성된 고체를 여과하여 수거한 후, 진공 중에서 건조시켜 융점이 195 ℃인 화학식 2의 화합물 9.2g(수율: 87%)을 수득하였다.

<44> 실시에 1 : 시부트라민 황산염의 제조

<45> 시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 아세톤 150mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 아세톤 50mL으로 희석한 후 적가하면서 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하고, 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 아세톤 30ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 21.0g (수율: 91%)을 수득하였다.

【표 1】

원소분석($C_{17}H_{28}ClNO_4S$)	단위(%)
실측치	C:54.35, H:7.68, N:3.82, O:17.00, S:8.58
이론치	C:54.03, H:7.47, N:3.71, O:16.93, S:8.48

<47> 융점(DSC) : 212.8 °C

<48> 1H -NMR(δ , DMSO- d_6): 8.39(1H, br, s), 7.54~7.49(4H, dd), 3.75(1H, t), 2.83(3H, d), 2.5(2H, d), 2.33(2H, t), 2.13(3H, d), 1.90(1H, m), 1.70~1.67(2H, m), 1.40(2H, m), 1.00(6H, t)

<49> 실시예 2 : 시부트라민 브롬산염의 제조

<50> 시부트라민(28.0g, 0.1몰)을 에틸아세테이트 280mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25°C로 조절한 후, 47% 브롬산 17.2g을 서서히 적가하면 결정이 생성된다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 교반하고, 4°C에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸아세테이트 100ml로 세척하였다. 40°C에서 진공 건조하여 목적물 33.1g (수율: 92%)을 수득하였다.

【표 2】

원소분석($C_{17}H_{27}BrClN$)	단위(%)
실측치	C:56.79, H:7.77, N:3.89
이론치	C:56.60, H:7.54, N:3.88

<52> 융점 : 212.4 °C

<53> 1H -NMR(δ , DMSO- d_6): 8.61(1H, br, s), 7.60~7.48(4H, dd), 3.80(1H, t),
2.83(3H, d), 2.50(2H, d), 2.32(2H, t), 2.20(3H, d), 1.90(1H, m),
1.77~1.68(2H, m), 1.39(2H, m), 1.00(6H, t)

<54> 실시예 3 : 시부트라민 인산염 일수화물의 제조

<55> 시부트라민 10g을 에틸 아세테이트 100mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25°C로 조절한 후, 85% 인산 4.13g을 에틸아세테이트 30mL으로 희석한 후 적가하였다. 에틸아세테이트 50mL를 추가로 적가한 후, 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸아세테이트 30mL로 세척하였다. 여과된 시부트라민 인산염 무수물을 이소프로필 에테르 120mL, 아세톤 50mL, 물 1.5mL를 가한 후, 20 내지 30°C에서 18시간 동안 교반한 후 여과한다. 목적물을 진공 건조하여 목적물 12.8g (수율: 90%)을

수득하였다.

【표 3】

원소분석($C_{17}H_{31}ClNO_5P$)	단위(%)
실측치	C: 51.38, H: 7.69, N: 3.50, O: 19.62
이론치	C: 51.58, H: 7.89, N: 3.54, O: 20.21

<57> 융점 : 174.1 °C

<58> 1H -NMR(δ , DMSO- d_6): 8.14(1H, br, s), 7.38~7.30(4H, dd), 3.14(1H, t), 2.51(1H, d), 2.45(1H, d), 2.33(1H, m), 2.22(5H, t), 2.18(3H, t), 1.90(1H, m), 1.67(1H, m), 1.56(1H, m), 1.19(2H, m), 0.95(3H, d), 0.89(3H, d)

<59> 실시예 4 : 시부트라민 황산수소염을 포함하는 캡셀제의 제조

<60> 다음 표 4에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 황산수소염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

【표 4】

성분	합량(1정 중)
시부트라민 황산수소염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

<62> 상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

<63> 실시예 5: 시부트라민 브롬산염을 포함하는 캡셀제의 제조

<64> 다음 표 5에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 브롬산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

【표 5】

성분	합량(1정 중)
시부트라민 브롬산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

<66> 상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

<67> 실시예 6 : 시부트라민 인산염 일수화물을 포함하는 캡셀제의 제조

<68> 다음 표 6에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 인산염 일수화물을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

【표 6】

성분	함량(1정 중)
시부트라민 인산염 일수화물	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

<70> 상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

<71> 실시예 7: 시부트라민 무기산염의 흡습성 시험

<72> 실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기산염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 25℃에서 여러 가지 습도조건에서 함수량(K.F. 수분%)을 측정하였으며, 그 결과를 표 7에 나타내었다.

【표 7】

보관 습도 (상대습도)		75%		90%	
보관기간	초기	3일 후		1주 후	
시부트라민 황산수소염	0.02%	0.02%	0.01%	0.03%	0.03%
시부트라민 브롬산염	0.09%	0.09%	0.09%	0.08%	0.10%
시부트라민 인산염 일수화물	4.25%	4.24%	4.25%	4.25%	4.26%
시부트라민 염산염 일수화물	5.5%	5.49%	5.5%	5.5%	5.49%

<74> 상기 표 7에 나타낸 바와 같이, 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 및 인산염 일수화물은 여러 습도 조건에서 시부트라민 염산염 일수화물과 함께 초기수분의 변화가 거의 없음을 보여 주었다.

<75> 실시예 8: 시부트라민 무기염의 용해도 시험

<76> 실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 37℃에서 다양한 용매 조건 하에서의 용해도를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다. 표 6에서 용해도는 시부트라민으로 환산한 용해도(mg/ml)이다.

【표 8】

용 매 신규염	사용 염				비 고
	황산수소염 (mg/ml)	브롬산염 (mg/ml)	인산염일수화물 (mg/ml)	염산염일수화물 (mg/ml)	
중류수	285	32.78	38.86	26.18	37℃에 서 용해
pH 1.2	333	15.43	23.92	13.36	
pH 4.0	333	13.64	95.42	9.58	
pH 5.3	400	8.96	78.54	6.58	
pH 6.8	370	25.08	34.55	23.14	
pH 7.4	400	12.41	120.25	9.20	

<78> 상기 표 8에 나타난 바와 같이, 중류수와 다양한 pH의 완충용액에서 시부트라민 황산수소염 및 인산염 일수화물의 용해도가 시부트라민 염산염의 용해도와 비교하여 보았을 때 월등히 향상된 용해도 결과를 얻을 수 있었다. 위의 결과로 보았을 때 생체이용률 측면에서 시부트라민 염산염 일수화물보다 우수할 것이라 예측된다.

<79> 실시예 9: 시부트라민 무기산염들의 안정성 시험

<80> 실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기산염 및 시부트라민 염산염 일수화물을 가지고, 60℃에서 가속시험을 실시하였으며, 그 결과를 표 9에 요약하였다.

【표 9】

보관기간 염	초 기	1 주	2 주	4 주
황산수소염	1.000	1.000	0.999	0.999
브롬산염	1.000	0.999	1.000	0.999
인산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	1.000
염산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.999

<82> HPLC 분석 조건은 다음과 같았다:

<83> 검출기: 자외선 흡광도(측정파장 225nm)

<84> 칼럼: 옥타데실 실리카겔 C18 (4.6mm x 150mm, 5 μ m)

<85> 이동상: 일수소화인산암모늄(0.05M, 인산으로 pH 6.0으로 조절):아세토니트릴

<86> = 35 : 65

<87> 유속: 1.0 ml/분

<88> 표 9에 나타낸 바와 같이, 시부트라민 무기산염은 시부트라민 염산염 일수화물과 함께 60℃에서의 가속시험에서 함량 변화가 거의 없었다. 따라서, 시부트라민 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물은 염산염과 함께 온도에 의한 화학적 안정성이 우수함을 알 수 있었다.

<89> 실시예 10: 시부트라민 무기산염의 광안정성 시험

<90> 본 실시예에서는 광안정성 시험을 위하여, 실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기산염과 시부트라민 염산염 일수화물을 25℃에서 ICH guideline에 적합한 광안정성 시험기기를 사용하여 형광에 노출시킨 채로 4주간 보관하였다. 그 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

【표 10】

보관기간 신규염	초기	1주	2주	4주
황산수소염	1.000	1.000	1.000	0.999
브롬산염	1.000	1.000	0.999	0.999
인산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.999
염산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.999

<92> 상기 표 10에 나타낸 바와 같이, 시부트라민 무기산염의 광안정성 측정을 위하여 함량(HPLC)변화를 측정하였으며, 무기산염과 염산염 일수화물 모두 광안정성이 우수함을 알 수 있었다.

【발명의 효과】

<93> 본 발명의 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 및 인산염 일수화물은 우수한 물리화학적 성질, 즉 비흡습성, 용해도, 안정성, 제제가공성, 결정성을 갖는다. 상기 시부트라민 무기산염 중 황산수소염 및 브롬산염은 수화물을 제조하기 위한 추가의 공정이 필요 없으며, 황산수소염 및 인산염 일수화물은 염산염 일수화물에 비해 상당히 우수한 용해도를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 및 인산염 일수화물은 제조 공정이 단순하며, 장기간 보관이 가능하고, 약학적 용형량의 제조에 적절한 일관성을 유지할 수 있고, 생체이용률이 증진되는 등의 장점을 갖는다.

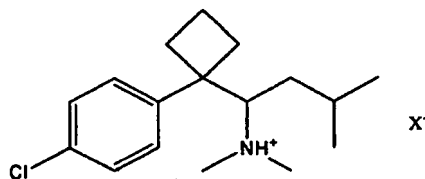
<94> 또한, 신규한 시부트라민 무기산염 제조시 사용되는 황산, 브롬산, 인산은 제약학적으로 장기간 사용된 예와 안정성이 입증된 독성이 적은 산이므로 상기 제조된 신규한 시부트라민 무기산염을 독성의 우려 없이 장기간 복용할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기의 화학식 1의 구조를 갖는 시부트라민의 무기산염.

화학식 1



$X = \text{HSO}_4, \text{Br}, \text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

【청구항 2】

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 6.50, 12.18, 12.38, 12.58, 13.06, 14.00, 16.76, 17.04, 18.06, 19.68, 20.32, 20.63, 21.34, 21.82, 22.28, 22.54, 23.32, 24.50, 25.80, 26.42, 28.24, 28.64, 29.28, 33.34 인 것을 특징으로 하는 시부트라민 황산수소염.

【청구항 3】

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 6.96, 11.48, 13.88, 16.64, 17.14, 18.14, 19.68, 20.92, 21.32, 21.86, 22.16, 22.86, 24.30, 26.16, 26.40, 27.42, 28.06, 28.32, 29.52, 31.58, 32.94, 34.54, 37.42, 37.82 인 것을

특징으로 하는 시부트라민 브롬산염.

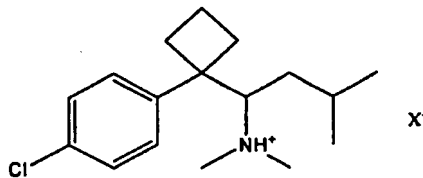
【청구항 4】

제1항에 있어서, X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 7.66, 10.68, 11.06, 11.50, 14.46, 15.40, 15.74, 17.22, 17.84, 18.08, 18.98, 19.68, 21.18, 21.50, 21.88, 22.84, 23.18, 23.62, 24.42, 24.72, 25.98, 27.52, 28.38, 28.64, 29.28 인 것을 특징으로 하는 시부트라민 인산염 일수화물.

【청구항 5】

시부트라민을 불활성 용매 중에서 황산, 브롬산 및 인산 중에서 선택되는 무기산과 반응시키는 단계를 포함하여, 제1항에 따른 화학식 1의 시부트라민 무기산염을 제조하는 방법.

화학식 1

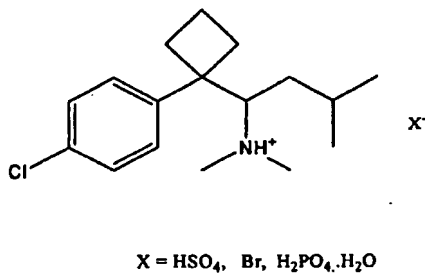


$X = \text{HSO}_4, \text{Br}, \text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

【청구항 6】

제1항에 따른 화학식 1의 시부트라민 무기산염 및 약제학적으로 허용가능한
회석제 또는 담체와 함께 포함하는 비만 치료 및 예방용 약제학적 조성물.

화학식 1

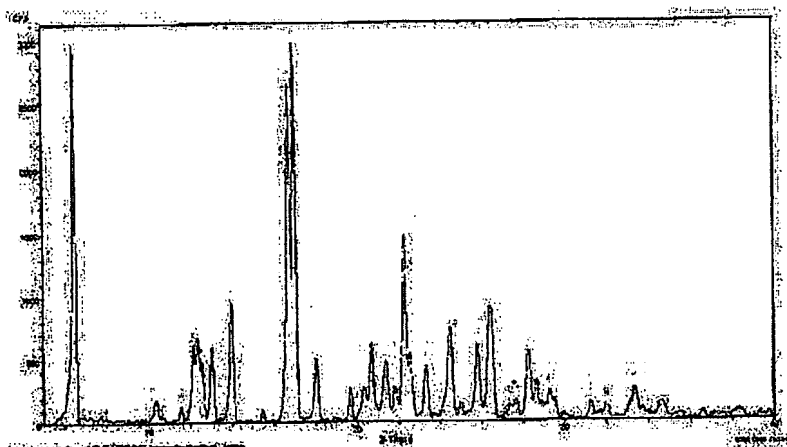


【청구항 7】

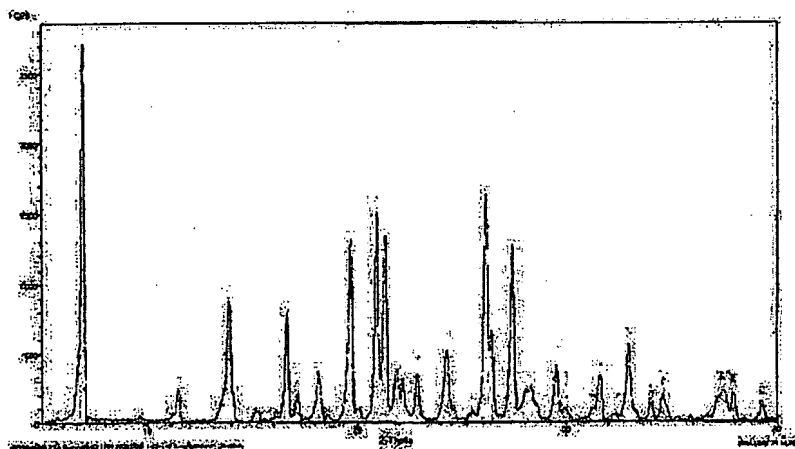
제6항에 있어서, 정제 또는 캡슐제 형태임을 특징으로 하는 약제학적
조성물.

【도면】

【도 1】



【도 2】



【도 3】

